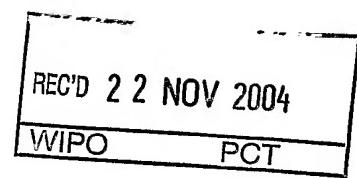




PCT/CH 2004 / 000688

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 15. Nov. 2004

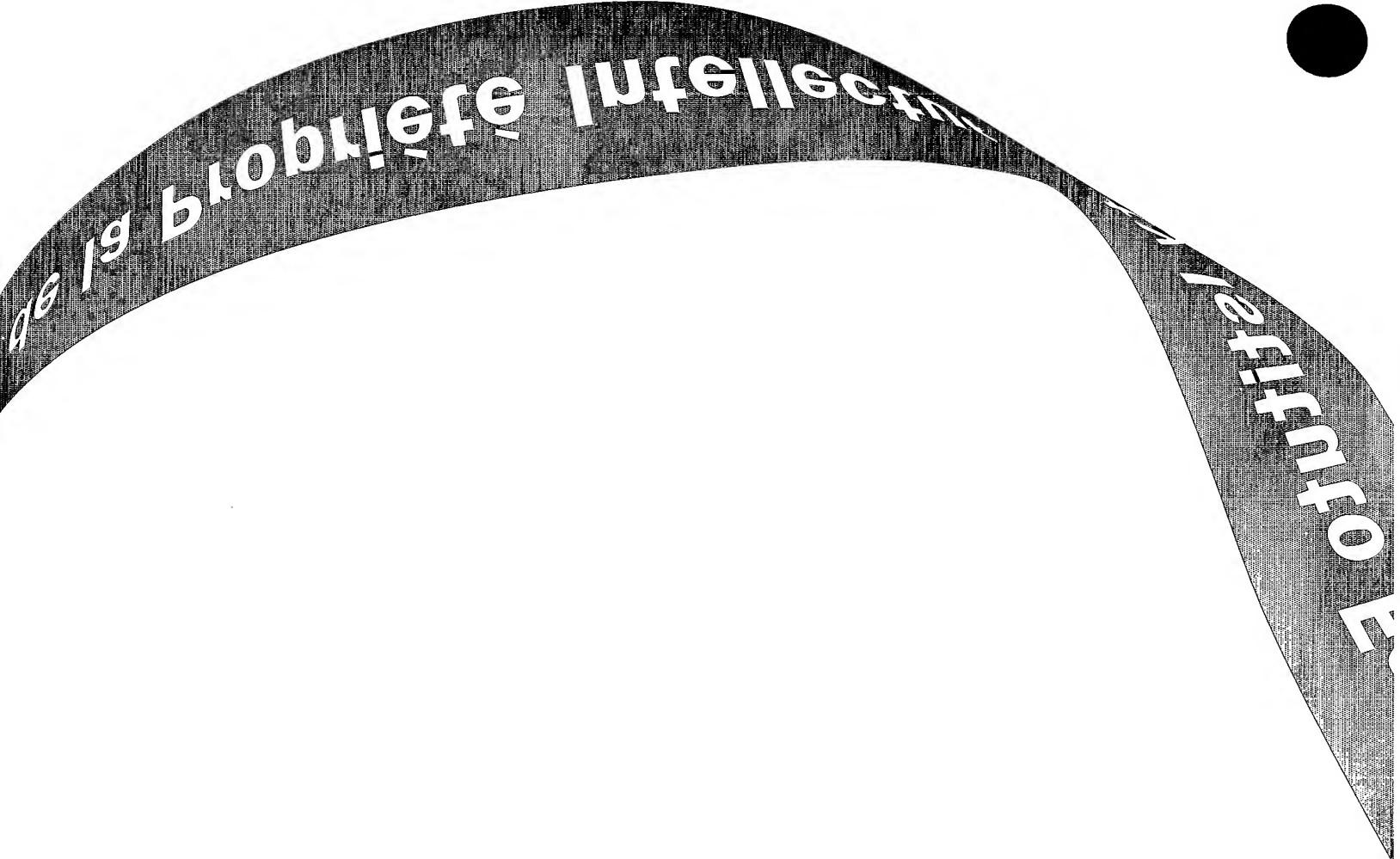
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 02038/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR,
7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} verbindungen.

Patentbewerber:

AZAD Pharmaceutical Ingredients
Friedbergstrasse 68
8200 Schaffhausen

Vertreter:

Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel

Anmeldedatum: 28.11.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D



Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile

P1323CH

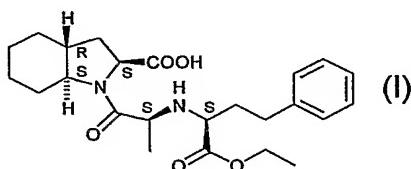
AZAD Pharmaceutical Ingredients AG

28.11.2003



Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}verbindungen und insbesondere der Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-
10 carbonsäure}, welche auch unter dem Namen Trandolapril bekannt ist. Trandolapril ist ein Wirkstoff, der aufgrund der Hemmung des Angiotensin Converting Enzyms (ACE) blutdrucksenkende Eigenschaften besitzt und insbesondere zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Trandolapril entspricht der Formel (I):
15



Trandolapril

Aus EP 0 084 164 ist die Synthese von Trandolapril bekannt, indem man trans-Octahydroindol-2-carbonsäure mit einer Schutzgruppe verestert und anschliessend mit {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin in einer Peptidkupplung umsetzt. Das erhaltene Produkt wird dann chromatographisch in die Diastereomere aufgetrennt, worauf durch Abspaltung der Schutzgruppe vom entsprechenden Diastereomeren Trandolapril erhalten wird. Dabei liegt die Octahydroindol-2-carbonsäure in der trans-Konfiguration vor und wird als Benzyl- oder tert.-Butylester in der racemischen Form oder als enantiomerenreine Verbindung in

1000/100

die Peptidkupplung eingesetzt. In EP 0 088 341 sowie in der Publikation J. Med. Chem. 1987, 30, 992-998 werden analoge Synthesen von Trandolapril-Diastereomeren beschrieben. Dabei wird von Octahydroindol-2-carbonsäure-
5 ester in der cis-Konfiguration ausgegangen und für die Peptidkupplung neben Dicyclohexylcarbodiimid oder Hydroxybenzotriazol auch Carbonyldiimidazol eingesetzt. Besonders nachteilig ist, dass in den genannten Synthesen jeweils die trans-Octahydroindol-2-carbonsäure mit einer Schutz-
10 gruppe versehen werden muss und eine vorherige Racemat-trennung der als Kupplungskomponente eingesetzten racemischen trans-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist.

In EP 0 215 335 wird ein Verfahren zur Herstellung von
15 {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin} beschrieben, indem man das N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit L-Prolin umsetzt. Dabei wird festgestellt, dass die Umsetzung von N-Carboxyanhydriden keine allgemeine Anwendbarkeit für die kontrollierte und reproduzierbare Herstellung von Heteropeptiden besitzt und nur für die in EP 0 215 335 beanspruchte Erfindung anwendbar ist.

Im vorliegenden Text gelten die folgenden Bezeichnungen:
25 "ECAPPA" bedeutet {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}.
"NCA" bedeutet ein N-Carboxyanhydrid.
"ECAPPA-NCA" bedeutet das N-Carboxyanhydrid von ECAPPA.
"rac." bedeutet "racemisch".
30 "rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure" bedeutet ein racemisches Gemisch von trans-Octahydroindol-2-carbonsäure.

DEUTSCHE
PATENT- UND
MARKENBLATT

- Es wurde nun gefunden, dass es möglich ist, Trandolapril durch Reaktion von *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure (d.h. ohne Schutzgruppe) mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} reproduzierbar in hoher Ausbeute, ohne störende Nebenreaktionen, herzustellen und anschliessend aus dem Reaktionsgemisch Trandolapril mittels Kristallisation direkt in sehr reiner Form zu gewinnen. Eine chromatographische Diastereomeren-trennung ist nicht nötig. Unter *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure ist hier spezifisch ein racemisches Gemisch von (2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und (2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure zu verstehen. Analoges gilt jeweils für die beanspruchten substituierten Verbindungen.
- 15 Die vorliegende Erfindung stellt einen einfachen Weg zur Verfügung, um als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Trandolapril *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure (ohne Verwendung von Schutzgruppen) und ECAPPA-NCA zu verwenden, ohne dass eine vorgängige Racemattrennung von *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure notwendig ist. Es ist überraschend, dass Trandolapril direkt aus dem Racemat in derart reiner Form durch Kristallisation gewonnen werden kann. Im weiteren verläuft die erfindungsgemäße Reaktion ohne weitere Racemisierung und erlaubt eine wässrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, d.h. des in der Pepid-kupplung verwendeten ECAPPA-NCA-Reaktionsgemisches, zur Zerstörung von überschüssigen Reagenzien, wie beispielsweise Triphosgen und Nebenprodukten, wie dies im weiteren 20 25 30 hierin beschrieben ist.

Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Verfügung, das eine Trennung der Diastereomere A1 und B1

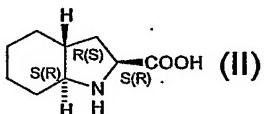
(siehe im weiteren Schema 1) durch Kristallisation erlaubt, so dass bis zur Isolation des gewünschten Diastereomers durch Kristallisation keine Zwischenreinigung erforderlich ist. Dabei können die Diastereomere sowohl nach der Salzbildung (z.B. als Hydrochlorid, siehe im weiteren Verfahren 1) oder vorzugsweise ohne zusätzliche Umwandlung in ein Salz (siehe im weiteren Verfahren 2) durch Kristallisation getrennt werden. Bisher wurden für die Trennung entsprechender diastereomerer Verbindungen technisch schwierig anwendbare chromatographische Methoden beschrieben.

Anschliessend an die Kristallisation des Produktes ist eine schonende Schlämmung in einem geeigneten Medium, wie z.B. in Aceton/Wasser oder in Aceton ausreichend. Die Ausbeuten der Schlämmungen sind sehr hoch und ergeben das Endprodukt in hoher Reinheit. Insgesamt zeichnet sich das erfindungsgemässe Verfahren durch eine technische einfache und schnelle Durchführbarkeit aus.

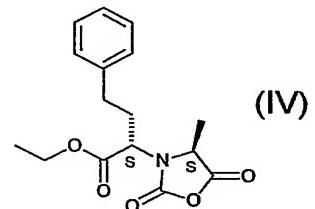
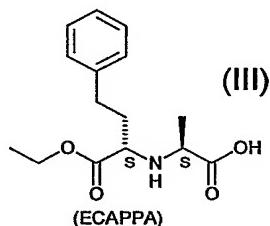
20 Im weiteren wurde gefunden, dass spezifisch Trandolapril
in zwei verschiedenen polymorphen Formen kristallisiert
und dass diese unterschiedlichen Formen auch unterschied-
liche Eigenschaften aufweisen, wie beispielsweise unter-
schiedliche Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungs-
geschwindigkeiten, was bei der Herstellung verschiedener
Verabreichungsformen entsprechende Vorteile ergibt.
25

DR. H. W. STÖCKLER

Die erfindungsgemäss zur Verwendung gelangenden Verbindungen entsprechen den folgenden chemischen Formeln:



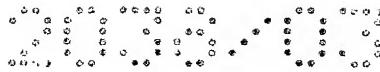
rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure
(racemisch = Gemisch aus
(2S, 3aR, 7aS)-Octahydroindol-2-carbonsäure und
(2R, 3aS, 7aR)-Octahydroindol-2-carbonsäure



5 (ECAPPA)

Die vorliegende Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} isoliert.

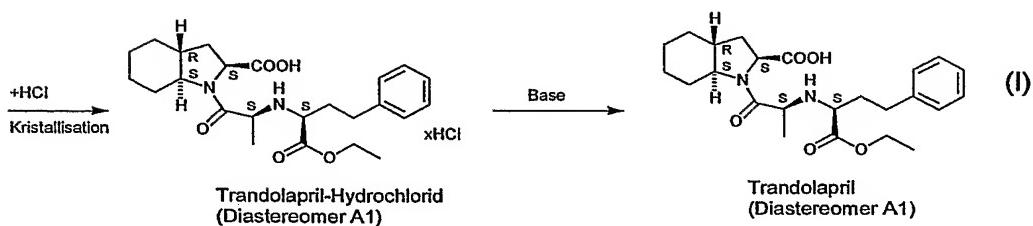
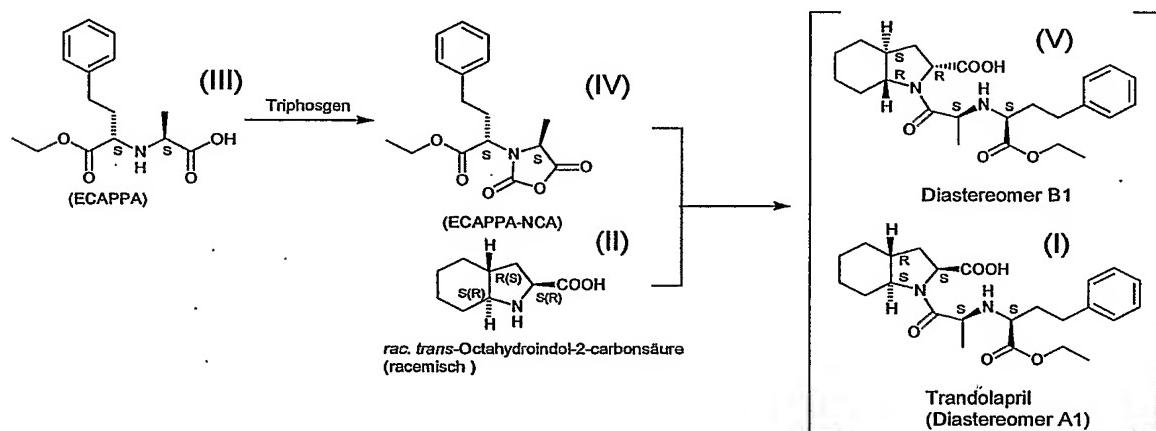
Vorzugsweise isoliert man die Verbindung mittels Kristallisation. Vorzugsweise stellt man die Verbindung {N-[1-S-



Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octa-hydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) her.

Zur Isolierung der Verbindung mittels Kristallisation kann man so vorgehen, dass man das erhaltene Diastereomerengemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, beispielsweise in das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristallisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Verbindung, z.B. Trandolapril, freisetzt. Dieses Verfahren ist hier als Verfahren 1 (dargestellt in Schema 1) bezeichnet. Die derart gewonnene Verbindung kann anschliessend in ein geeignetes Salz umgewandelt werden.

Schema 1: Verfahren1



Vorzugsweise kristallisiert man das gewünschte Diastereomer aus dem Reaktionsgemisch direkt aus, d.h. ohne vorgehende Salzbildung, so dass man direkt Trandolapril oder ein Derivat dieser Verbindung erhält. Dieses bevorzugte

Verfahren ist hierin als Verfahren 2 bezeichnet. Die derart hergestellte Verbindung kann anschliessend in ein geeignetes Salz umgewandelt werden. Die als Verfahren 2 bezeichnete Herstellung folgt dem Schema 1, jedoch wird
5 die als Diastereomer A1 bezeichnete Verbindung ohne Salzbildung direkt kristallisiert.

- Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure und deren racemische Gemische sind an sich bekannt.
10 Bevorzugt wird die unsubstituierte Carbonsäure und deren racemische Gemische verwendet. Ebenso ist die Herstellung des N-Carboxyanhydrids von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, bekannt.
- 15 Unter der Herstellung von gegebenenfalls substituierten [N-(1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure]-Verbindungen sind vorzugsweise solche Verbindungen zu verstehen, in welchen "Carbalkoxy" (identisch mit "Alkoxy carbonyl") Carbethoxy, Carb-
- 20 propoxy und Carbbutoxy, vorzugsweise Carbethoxy bedeutet, und der 3-Phenylpropylrest gegebenenfalls am Phenyl durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, vorzugsweise in ortho- oder para-Stellung substituiert ist. Vorzugsweise ist der 3-Phenylpropylrest unsubstituiert.
- 25 Pharmazeutisch annehmbare Salze dieser gegebenenfalls substituierten {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sind insbesondere diejenigen mit Salzsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Methylsulfonsäure (Mesylat), Benzolsulfonsäure (Besylat), sowie die weiteren in der Literatur beschriebenen Salze.

- Gegebenenfalls substituierte *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure und deren racemische Gemische, sowie die Herstellung von {N-[1-(S)-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, sind an sich bekannt. Die Herstellung des N-Carboxyanhydrids (NCA) von ECAPPA ist ebenfalls bekannt.
- ECAPPA-NCA stellt man beispielsweise her, indem man ECAPPA mit einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, wie Carboylidiimidazol, Trichlormethylchlorformat, Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen, vorzugsweise mit Triphosgen, umsetzt.
- Das erfindungsgemäße Verfahren beginnt mit der Herstellung des N-Carboxyanhydrids in einem inerten organischen Lösungsmittel bei etwa 0-40°C. Dabei erhitzt man {N-[1-(S)-Alkoxy carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in Methylenechlorid oder einem andern geeigneten Lösungsmittel, in Gegenwart einer Carbonylverbindung, welche geeignete Abgangsgruppen enthält, vorzugsweise Triphosgen, wobei sich das NCA bildet. Das Lösungsmittel sowie die nicht reagierte Carbonylverbindung werden anschliessend vorzugsweise entfernt. Das verbleibende Produkt kann dann mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomerengemisch (A1 und B1, siehe Schema 1) umgesetzt werden. Anschliessend kann das gewünschte Diastereomer A1, vorzugsweise Trandolapril, als Salz z.B. als Hydrochlorid, vorzugsweise ohne Umwandlung in ein Salz, aus dem Gemisch auskristallisiert werden.
- Die Umsetzung des NCA's von {N-[1-(S)-Alkoxy carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure zu dem Diastereomerengemisch A1 und B1 erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20°C

- bis Raumtemperatur, vorzugsweise im Bereich von etwa -20°C bis 0°C, wobei vorzugsweise das NCA von {N-[1-(S)-Alkoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} einer Suspension von rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure in einem gemischt-wässrigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird. Das molare Verhältnis des NCA's, vorzugsweise von ECAPPA-NCA, zu rac. trans-Octahydroindol-2-carbonsäure liegt vorzugsweise im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3. Dabei wird der Säurewert (pH) während der Reaktion vorzugsweise im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten, was durch die gleichzeitige Zugabe einer anorganischen oder organischen basisch reagierenden Verbindung erreicht wird.
- 15 Solche anorganische oder organische basisch reagierende Verbindungen sind beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalicarbonate oder Alkalibicarbonate, vorzugsweise von Natrium oder Kalium, oder sekundäre oder tertiäre Amine, wie beispielsweise Dialkylamine wie Dimethylamin, Diethylamin,
- 20 Trialkylamine wie Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin oder Tributylamin. Auch beispielsweise Pyridin oder quaternäre Ammoniumhydroxide können verwendet werden.

Gemischtwässrige Lösungsmittelsysteme sind vorzugsweise
25 Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bevorzugt ist Aceton.

Nach beendigter Reaktion wird das organische Lösungsmittel
30 abdestilliert, wobei man zunächst eine wässrige Lösung erhält, die anschliessend mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem organischen Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester,

- Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise
Essigsäureethylester, aufgenommen wird. Dabei werden
vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer
Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigen Phase mit
5 einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im
Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln
beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann
von der wässrigeren Phase abgetrennt und die organische
Phase eingeengt wird. Diese organische Phase enthält nun
10 das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im
Gemisch mit Diastereomer B1, wie dies in Schema 1 gezeigt
ist. Die selektive Kristallisation des erhaltenen Pro-
dukts, vorzugsweise Trandolapril, aus der organischen
Phase kann nun vorgenommen werden.
- 15 Die selektive Kristallisation wird vorzugsweise bei einer
Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchgeführt.
Nachdem die organische Phase das gewünschte Umsetzungspro-
dukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit dem Diastereomer
20 B1 in der Regel im Verhältnis von etwa 1:1 enthält, ist es
nötig, das Diastereomer A1 vom Diastereomer B1 zu trennen.
Dies kann überraschenderweise durch Kristallisation
geschehen.
- 25 Es wurde gefunden, dass bei der Kristallisation von
Trandolapril sowohl als Hydrochlorid (gemäß Verfahren 1)
als auch als freie Verbindung (gemäß Verfahren 2) der
Wassergehalt des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle
spielt. So wird beim Verfahren 1 ein Wassergehalt des
30 organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von
2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugs-
weise von etwa 3 Gew.-% verwendet. Dabei kristallisiert
das gewünschte Diastereomer A1 in hoher Reinheit aus,

während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei niedrigeren Wassergehalten erfolgt eine schlechte oder gar keine Trennung. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen.

5

Beim Verfahren 2 wird ein Wassergehalt des organischen Lösungsmittels von vorzugsweise im Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise von 1.5-3.0 Gew.-%, verwendet. Dabei kristallisiert das gewünschte Diastereomer A1 in überra-

10 schend hoher Reinheit aus, während das Diastereomer B1 weitgehend in Lösung zurück bleibt. Bei höheren Wassergehalten ist mit Ausbeuteverlusten zu rechnen, welche aber nicht kritisch sind.

15 Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise einen organischen Ester, wie z.B. Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester.

20 Nach dieser Kristallisation erhält man in der Regel das Diastereomer A1 in einer Reinheit im Bereich von 88.0 Gew.-% bis 98 Gew.-%, wobei die verbleibenden 2-12 Gew.-% überwiegend aus ECAPPA sowie dem Diastereomer B1 bestehen.

25 Eine weitere Reinigung des durch Kristallisation erhaltenen Produkts kann durch Umkristallisation oder vorzugsweise durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser erfolgen. Bevorzugte Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische sind: Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE (Methyl-tert.-butylether), Ethylacetat und Ethylacetat/-

30 MTBE. Dabei werden Reinheiten der Diastereomer A1 mit Aceton/Wasser bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur von praktisch 100% erhalten.

- Gemäss Verfahren 1 wird zur Isolierung von Diastereomer A1 das Diastereomerengemisch zuerst in ein geeignetes Salz umgewandelt und anschliessend der Kristallisation unterworfen. Geeignete Salze für diesen Zweck sind beispielsweise das Hydrochlorid, Sulfat, Phosphat, sowie andere an sich bekannte Salze. Vorzugsweise verwendet man das Hydrochlorid. Dabei werden vorerst die wässrige und die organische Phase mit einer Säure, z.B. durch Einstellen der wässrigeren Phase mit einer anorganischen Säure auf einen Säurewert (pH) im Bereich von pH = 4.5-6.0 und anschliessendes Schütteln beider Phasen, auf diesen Säurewert gebracht, wobei dann von der wässrigeren Phase abgetrennt wird. Die organische Phase, vorzugsweise Ethylacetat, enthält nun das gewünschte Umsetzungsprodukt als Diastereomer A1 im Gemisch mit Diastereomer B1. Für die Herstellung des Hydrochlorids leitet man bei 0-20°C HCl-Gas in die organische Phase, worauf sich das Hydrochlorid bildet. Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man ein öliges Rohprodukt, das in einem der erwähnten Lösungsmittel, wie Aceton mit dem beschriebenen Wassergehalt, aufgenommen und kristallisiert wird. So wird z.B. Trandolapril-Hydrochlorid aus Aceton/ MTBE (Methyl-tert.-Butylether) kristallisiert.
- Die Freisetzung von Trandolapril aus dem Hydrochlorid erfolgt vorzugsweise in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel (z.B. Aceton), wobei durch Zugabe einer Base ein pH = 4.0-6.0 eingestellt wird. Als Base verwendet man vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat. Während der Zugabe der Base bei 0-25°C kann die Kristallisation des Produktes bereits einsetzen. Eine weitere Reinigung des Endprodukts (Trandolapril) kann durch eine Umkristallisation oder vorzugsweise durch eine

DEUTSCHE
PHARMAZETISCHE
ZEITSCHRIFT
DPharm

Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel ev. im
Gemisch mit Wasser erfolgen.

Neben dem vorgehend beschriebenen Verfahren betrifft die
5 vorliegende Erfindung auch zwei neuen kristalline Formen
von Trandolapril. Es wurde gefunden, dass bei der Kristal-
lisation von Trandolapril zwei unterschiedliche kristalli-
ne Formen, hierin als Form A und Form B bezeichnet, erhal-
ten werden können.

10

Die kristalline Form A ist durch die folgenden IR- und
XRD-Daten charakterisiert (Tabellen 1 und 2) sowie durch
die ORTEP-Darstellung der entsprechenden Kristallstruktur-
analyse (Abbildung 1 und Tabelle 3).

15

Tabelle 1. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form A von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3446(m)	1497(m)	1247(m)
3280(m)	1474(sh)	1236(m)
3063(w)	1457(s)	1207(sh)
3028(w)	1434(s)	1194(s)
2994(sh)	1397(m)	1174(sh)
2973(w)	1367(s)	1109 (sh)
2943(m)	1356(sh)	1102 (m)
2881(w)	1340 (w)	1064 (m)
2849(w)	1338 (w)	1024 (m)
1736(s)	1319 (m)	936 (m)
1705(sh)	1311 (m)	795 (m)
1655(s)	1299 (w)	737(m)
1601(w)	1281 (m)	699(m)

20



Tabelle 2. XRD-Daten der polymorphen Form A von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.34	12.07	31
8.88	9.99	8
10.66	8.33	1
11.66	7.63	3
12.3	7.24	20
12.54	7.1	6
12.88	6.92	12
14.58	6.12	18
15.66	5.71	19
16.44	5.45	18
17	5.27	100
17.82	5.04	12
18.2	4.94	11
18.64	4.82	43
19.76	4.56	10
21.08	4.29	30
21.36	4.23	37
21.52	4.2	38
22.1	4.1	25
22.9	3.96	18
23.14	3.92	8
23.54	3.86	7
24.28	3.75	25
25.08	3.64	18
25.94	3.52	18
26.68	3.43	20
27.78	3.31	20
29.38	3.14	18

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

Abbildung 1. Kristallstruktur von Trandolapril (Stereo-ORTEP-Darstellung)

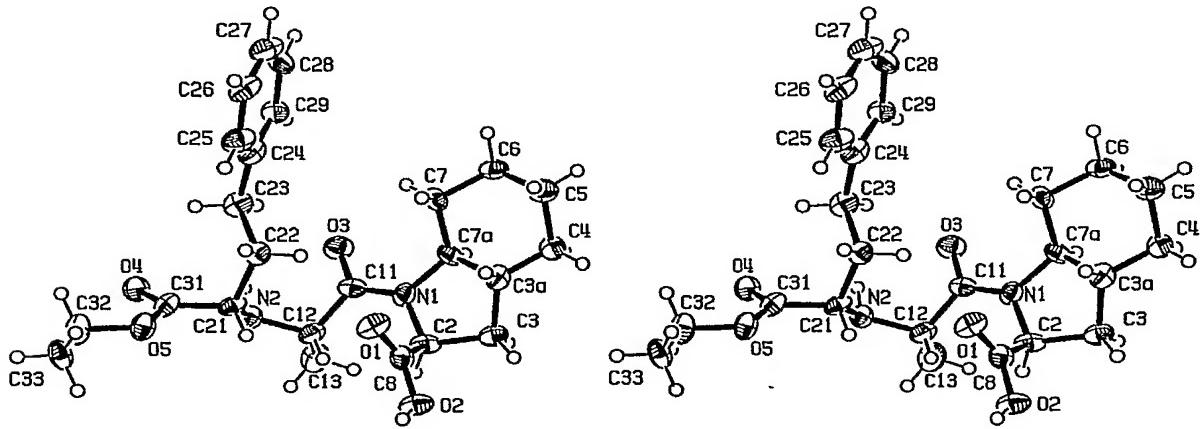




Tabelle 3. Kristalldaten und Strukturparameter von Trandolapril

Identification code	trando
Empirical formula	C24 H34 N2 O5
Formula weight	430.53
Temperature	160(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.6078(11)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 15.1017(13)$ Å $\beta = 90$ deg. $c = 20.131(3)$ Å $\gamma = 90$ deg.
Volume	2312.8(5) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.236 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	928
Crystal size	ca. 0.3 x 0.05 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.70 to 24.85 deg.
Limiting indices	0≤h≤8, 0≤k≤17, 0≤l≤22
Reflections collected / unique	1829 / 1829 [R(int) = 0.0000]
Completeness to theta = 24.85	79.90%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1829 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F^2	0.845
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0733, wR2 = 0.1796
R indices (all data)	R1 = 0.1469, wR2 = 0.2405
Absolute structure parameter	-2(5)
Largest diff. peak and hole	0.218 and -0.241 e.Å ⁻³

Die zweite kristalline Form (Form B) von Trandolapril ist durch folgenden IR- und XRD-Daten charakterisiert

5 (Tabellen 4 und 5):



Tabelle 4. IR-Absorptionsbanden der polymorphen Form B von Trandolapril

Wellenlänge (cm ⁻¹)		
3362(m)	1497(m)	1186(s)
3300(sh)	1455(s)	1166(s)
3004(w)	1444(sh)	1128 (m)
2964(m)	1435(sh)	1093 (m)
2922(m)	1377(m)	1054 (m)
2887(m)	1362(m)	1028 (m)
2862(m)	1345(m)	979 (w)
2847(sh)	1297 (m)	942 (w)
2492(m)	1288 (m)	879 (w)
1954(m)	1281 (sh)	853 (w)
1740(s)	1238 (sh)	826 (m)
1721(sh)	1228 (s)	741(m)
1615(s)	1206 (m)	701(m)

Tabelle 5. XRD-Daten der polymorphen Form B von Trandolapril

Winkel 2 theta(°)	Gitterabstand d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
7.76	11.42	100
9.12	9.73	5
11.12	7.99	30
12.58	7.08	16
13.8	6.46	3
14.9	6.00	25
15.5	5.77	17
15.86	5.64	9
17.44	5.14	30
17.72	5.07	12
18.8	4.78	53
19.94	4.52	28
22.12	4.09	9
23.28	3.90	69
24.18	3.76	11
24.94	3.66	11
25.32	3.61	11
26.56	3.45	8
27.16	3.38	15
28.14	3.27	9
29.02	3.18	20
31.26	2.97	21
32.2	2.89	8

Anmerkung: Aufgrund von Textureffekten können die Intensitäten bekanntermassen variieren

- 5 Die stabile kristalline Form A lässt sich durch Kristallisation von Trandolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel (z.B. Aceton/Cyclohexan) herstellen, wobei das Lösungsmittel

DEUTSCH

einen Wassergehalt von vorzugsweise höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweisen soll. In diesem Sinne ist die polymorphe Form A als die wasserfreie Form zu bezeichnen.

- 5 Die stabile polymorphe Form A kann aus der weniger stabilen Form B durch Schlämmung in Aceton gewonnen werden.

Die kristalline Form B kann insbesondere durch Kristallisation des Trandolaprls aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei 0-25°C erhalten werden. Auf diese Weise lässt sich die polymorphe Form B gezielt durch Kristallisation von Trandolapril aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Wasser-Gemischen bei 0-25°C herstellen, wobei die Form B einen Wassergehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist und als 15 Monohydrat bezeichnet werden kann.

Die beiden Formen A und B können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägermaterial zu einem 20 Medikament verarbeitet werden. Dieses Medikament kann zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz. Geeignete pharmazeutische Trägermaterialien zur Herstellung von Medikamenten sind dem Fachmann 25 bekannt.

Die folgenden Beispiele für die Herstellung von Trandolapril und der polymorphen Formen A und B von Trandolapril illustrieren die vorliegende Erfindung ohne ihren Umfang 30 und ihre Anwendung einzuschränken.



Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von $K_{\alpha 1} = 0.15406 \text{ nm}$ und $K_{\alpha 2} = 0.15444$ und einer Spannung von 40 kV.

5 Beispiel 1 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 1)

a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

61.45 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 580 g Methylenechlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus 10 62.32 g Triphosgen in 212 g Methylenechlorid versetzt.

Anschliessend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis < 50 mbar) eingeengt und das resultierende gelbe viskose Öl bei 10-20°C in 126.8 g

15 Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 33.6 g Natriumhydrogencarbonat in 82 g Wasser bei 0-8°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

20 b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure:

Eine Suspension aus 33.85 g *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 140 g Aceton und 216 g Wasser wird auf 0-

25 5°C gekühlt und mit 1.5 g Triethylamin versetzt (pH = 10.6). Zu dieser Suspension wird bei 0-10°C die vorgehend unter a. hergestellte ECAPPA-NCA-Suspension zugetropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 49.4 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-10.0 gehalten wird. Das

30 Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 1 Stunde bei 0-5°C und 1 Stunde bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 40 g Aceton gewaschen. Aus dem

Filtrat wird das Aceton bei 200 mbar nahezu vollständig entfernt.

c. Herstellung von Trandolapril-Hydrochlorid und Trennung
5 der Diastereomere:

Das eingeengte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C in 600 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung aus 20.3 g konzentrierter Salzsäure in 20.3 g Wasser bei 15-20°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Die 10 organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und auf 0-5°C gekühlt. In diese Lösung wird insgesamt 29.17 g HCl-Gas langsam eingeleitet. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das resultierende klare Oel in 320 g Aceton aufgenommen und die Lösung auf 15 55°C erhitzt. In die heisse Lösung werden 640 g MTBE und anschliessend wenig Trandolapril-Hydrochlorid (zum An-impfen) gegeben. Dabei entsteht eine Suspension, die 10 Minuten bei 55°C, 90 Minuten bei 20-25°C und 60 Minuten bei 0-5°C gerührt wird. Die Suspension wird abgesaugt und 20 der Feststoff im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 30.01 g Trandolapril-Hydrochlorid).

d. Freisetzung des Trandolaprils aus dem Hydrochlorid:
Zu einer Lösung aus 30.01 g Trandolapril-Hydrochlorid in 25 240 g Wasser und 60 g Aceton wird bei 20-25°C eine Lösung aus 4.72 g Natriumhydrogencarbonat in 89.05 g Wasser gegeben. Der pH-Wert der Lösung beträgt dann ca. 4.5. Die dabei entstehende Suspension wird 1 Stunde bei 20-25°C anschliessend 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und danach 30 filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 23.04 g).

20.08.2003

e. Reinigung des Trandolaprils:

23.04 g Trandolapril werden in 147 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt.

Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton

5 gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 21.93 g; HPLC-Reinheit: >99.9%).

Beispiel 2 (Herstellung von Trandolapril nach Verfahren 2)

10 a. Herstellung von ECAPPA-NCA:

30.73 g ECAPPA werden bei 20-30°C in 264 g Methylenechlorid gelöst und bei dieser Innentemperatur mit einer Lösung aus 31.16 g Triphosgen in 132 g Methylenechlorid versetzt. Anschliessend wird das Gemisch 14-16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch im Vakuum (600 bis 100 mbar) eingeengt und das resultierende gelbe viskose Oel bei 10-20°C in 64 g Aceton aufgenommen. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und in eine Suspension aus 16.8 g Natriumhydrogencarbonat in 41 g Wasser bei 0-
20 10°C getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die zweiphasige NCA-Suspension bei 0-5°C für 30-90 Minuten gerührt.

b. Kupplung des ECAPPA-NCA mit *rac.* *trans*-Octahydroindol-

25 2-carbonsäure:

Eine Suspension aus 16.92 g *rac.* *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure in 56 g Aceton und 86 g Wasser wird bei 20-25°C gerührt und mit 0.5 g Triethylamin versetzt (pH = 9.65). Zu dieser Suspension wird bei 20-25°C die unter a.

30 hergestellte (0-5°C kalte) ECAPPA-NCA-Suspension zuge tropft, wobei durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 28.16 g Triethylamin der pH im Bereich 9.0-9.7 gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend noch 2 Stun-

Trandolapril

den bei 20-25°C gerührt, danach filtriert und der Filterkuchen mit 20 g Aceton gewaschen. Aus dem Filtrat wird das Aceton bei 200-100 mbar nahezu vollständig entfernt.

5 c. Trennung der Diastereomere und Isolierung von Trandolapril:

Das eingeengte Filtrat aus Abschnitt b. wird bei 20-25°C in 240 g Essigsäureethylester aufgenommen und mit einer Lösung aus 10.15 g konzentrierter Salzsäure in 10.5 g

- 10 Wasser bei 20-25°C auf einen pH = 5.0-5.5 eingestellt. Nach der Phasentrennung wird aus der organischen Phase 50-70 g Essigsäureethylester bei 120-160 mbar abdestilliert. Anschliessend wird die organische Phase mit wenig Trandolapril angeimpft und auf 0-5°C gekühlt. Die Suspension wird 15 2-3 Stunden bei 0-5°C gerührt, filtriert und der Feststoff mit Essigsäureethylester gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum werden 17.23 g Feststoff erhalten.

d. Erste Reinigung des Trandolaprils in Wasser/Aceton:

- 20 17.23 g Trandolapril-Rohprodukt aus Abschnitt c. werden in 80 g Wasser und 63.3 g Aceton zunächst 1 Stunde bei 20-25°C, danach 1 Stunde bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.97 g; HPLC-Reinheit: 99.9%).

25

e. Zweite Reinigung des Trandolaprils in Aceton:

- 13.97 g Trandolapril aus Abschnitt d. werden in 81.3 g Aceton zunächst 20 Minuten bei 20-25°C, danach 1-1.5 Stunden bei 0-5°C gerührt. Nach der Filtration wird der 30 Feststoff mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 13.51 g; HPLC-Reinheit: >99.9%).

Beispiel 3 (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C zu 180 ml Cyclohexan gegeben. Nach einsetzender

5 Kristallisation wird die Suspension noch 1 Stunde bei 0-5°C gerührt und anschliessend filtriert. Das Feuchtprodukt wird im Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält die Form A in einer Ausbeute von 0.65 g).

10 Beispiel 4: (Herstellung der polymorphen Form A von Trandolapril)

Die polymorphe Form B von Trandolapril wird, wie in Beispiel 1, Abschnitt e) und in Beispiel 2, Abschnitt e) beschrieben, in Aceton aufgeschlämmt, wobei sich die Form

15 B vollständig in die polymorphe Form A umwandelt.

Beispiel 5 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

1.00 g Trandolapril wird in 8 ml Methanol gelöst. Die

20 Lösung wird anschliessend bei 0-5°C zu 40 ml Wasser gegeben, das wenig Trandolapril der Form B enthält. Nach einsetzender Kristallisation wird die Suspension bei 0-5°C 2-3 Stunden gerührt und anschliessend filtriert. Das Produkt wird bei 40°C während 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Man erhält Trandolapril in der polymorphen Form B (Ausbeute: 25 0.93 g).

Beispiel 6 (Herstellung der polymorphen Form B von Trandolapril)

30 Eine Lösung aus 1.00 g Trandolapril in 60 ml Aceton wird bei 0-5°C in 300 ml Wasser gegeben, das zuvor mit wenig Trandolapril der Form B versetzt wurde. Die Lösung wird bei dieser Innentemperatur bis zur einsetzenden Kristalli-



sation gerührt (5-6 Stunden) und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die Suspension wird danach filtriert und der Feststoff bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhält Trandolapril in der polymorphen Form B in einer Ausbeute 5 von 0.29 g.



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin}, welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} isoliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung mittels Kristallisation isoliert.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung {N-[1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} (Trandolapril) herstellt.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Diastereomerengemisch in ein geeignetes Salz umwandelt, vorzugsweise das Hydrochlorid, Sulfat oder Phosphat, vorzugsweise in das Hydrochlorid, das gewünschte Diastereomersalz kristallisiert und anschliessend aus diesem die gewünschte Verbindung, vorzugsweise, z.B. Trandolapril, freisetzt und die derart gewonnene Verbindung gegebenenfalls anschliessend in ein geeignetes Salz umwandelt.



5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man gewünschte Diastereomer, vorzugsweise Trandolapril, direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert und gegebenenfalls anschliessend die Verbindung in ein geeignetes Salz umwandelt.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man gegebenenfalls substituierte [N-(1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure]-Verbindungen herstellt, in welchen "Carbalkoxy" Carbethoxy, Carbpropoxy oder Carbbutoxy, vorzugsweise Carbethoxy bedeutet, und der 3-Phenylpropylrest gegebenenfalls am Phenyl durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, vorzugsweise in ortho- oder para-Stellung substituiert und vorzugsweise unsubstituiert ist.
- 20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein pharmazeutisch annehmbares Salze herstellt, vorzugsweise ein Salz mit Salzsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Methylsulfonsäure, Benzolsulfonsäure.
- 25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des NCA's von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} mit *rac.* Octahydroindol-2-carbonsäure bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20°C bis Raumtemperatur, vorzugsweise im Bereich von etwa -20°C bis 0°C, vornimmt, wobei vorzugsweise das NCA von {N-[1-(S)-Alkoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin} einer Suspension von *rac.* *trans*-Octahydro-

DEUTSCHE
PATENT- UND
MARKEN- AUSSTELLUNG
BERLIN 1936

indol-2-carbonsäure in einem gemischtwässerigen Lösungsmittelsystem zugegeben wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des NCA's zu rac. trans-Octahydro-indol-2-carbonsäure, im Bereich von 1:1 bis 1:1.6, vorzugsweise bei etwa 1:1.3, liegt, und der Säurewert (pH) während der Reaktion im basischen Bereich, vorzugsweise im Bereich von pH 9 bis pH 10, gehalten wird.
10
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als gemischtwässriges Lösungsmittelsystem Gemische von Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, Dioxan oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise Aceton, verwendet wird.
15
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kristallisation bei einer Temperatur im Bereich von -5°C bis +30°C durchführt, wobei bei der Kristallisation des Salzes der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im Bereich von 2-4 Gew.-%, vorzugsweise von 2.5-3.5 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 3 Gew.-% liegt und bei der Kristallisation des Diastereomers A1 der Wassergehalt des organischen Lösungsmittels im Bereich von 0.05-4.0 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 1.5-3.0 Gew.-%, liegt.
20
- 25
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel einen organischen Ester, vorzugsweise Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Essigsäurepropylester, vorzugsweise Essigsäureethylester, verwendet.
30

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man das durch Kristallisation erhaltene Produkt durch Umkristallisation oder durch Schlämmung in einem organischen Lösungsmittel oder in 5 einem Gemisch eines solchen Lösungsmittels mit Wasser, vorzugsweise in Aceton/Wasser, Aceton, Aceton/MTBE, Ethylacetat oder Ethylacetat/MTBE, reinigt.
14. Kristalline polymorphe im wesentlichen wasserfreie 10 Form A von Trandolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 2 aufgeführten XRD-Daten.
15. Kristalline polymorphe wasserhaltige Form B von Tran-
dolapril gekennzeichnet durch die in Tabelle 5 aufgeführ-
ten XRD-Daten und dadurch, dass diese Form B einen Wasser-
gehalt im Bereich von 4-4.4 Gew.-% aufweist. 15
16. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form A nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man Tran-
20 dolapril aus einem organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch organischer Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton/- Cyclohexan, kristallisiert.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet,
25 dass das Lösungsmittel einen Wassergehalt von höchstens 0.2 Gew.-% (<0.2 Gew.-%) aufweist.
18. Verfahren zur Herstellung der polymorphen Form B nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man Tran-
30 dolapril aus Wasser oder gemischtwässrigen Systemen bei 0-25°C, vorzugsweise aus Methanol/Wasser- oder Aceton/Was- ser-Gemischen bei 0-25°C, kristallisiert.

19. Verwendung der Form A nach Anspruch 14 und der Form B nach Anspruch 15 als therapeutische Wirkstoffe, vorzugsweise zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.



Zusammenfassung

- Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierter {N-[1-(S)-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S,
5 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure} sowie von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, indem man ein racemisches Gemisch von gegebenenfalls substituierter *trans*-Octahydroindol-2-carbonsäure mit dem N-Carboxyanhydrid von {N-[1-(S)-Alkoxy carbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanin},
10 welches gegebenenfalls am Phenylring substituiert ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel umsetzt und anschliessend die erhaltene gegebenenfalls substituierte {N-[1-S-Carbalkoxy-3-phenylpropyl]-S-alanyl-2S, 3aR, 7aS-octahydroindol-2-carbonsäure}, vorzugsweise Trandolapril,
15 isoliert, sowie polymorphe Formen A und B von Trandolapril.